UNIVERSITÉ PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

No 140

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LE TINIER Jean-Yves

né le 19 Février 1946 à Neuilly

---

présentée et soutenue publiquement le.....

INTÉRÊT DE LA DÉTERMINATION DE LA CUPREMIE DANS LES AFFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES

Président de thèse : M. Christian SORS (Professeur)

UNIVERSITÉ PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

LE TINIER Jean-Yves

né le 19 Février 1946 à Neuilly

---

présentée et soutenue publiquement le.....

INTÉRÊT DE LA DÉTERMINATION DE LA CUPREMIE DANS LES AFFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES

Président de thèse : M. Christian SORS (Professeur)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A mes Enfants

A mes Parents

A mes beaux-Parents

A toute ma Famille

A tous mes Amis

Toute notre affection

A Monsieur le Professeur Christian SORS

Qui a bien voulu accepter de présider
cette thèse
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond respect

A Monsieur le Docteur SOMIA

Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Franco-Musulman

qui nous a initié à la Pneumologie

Pour la richesse de son enseignement et sa bienveillance

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance

et de notre respectueux attachement

A Monsieur le Professeur agrégé J.PRE

A Monsieur le Docteur M. GARNIER

A Messieurs J. BURNICHON et G. PERRET

Qui nous ont inspiré ce travail et guidé dans
sa réalisation

A Monsieur le Professeur B. VASSEUR

Qu'il trouve ici un témoignage de notre reconnaissance

P L A N

A) INTRODUCTION p. 3

B) RAPPEL DE LA BIOCHIMIE DU CUIVRE p. 5

I - Distribution du cuivre dans l'organisme p. 6

II - Les formes du cuivre dans l'organisme. La céruléoplasmine. p. 7

III - Biochimie physiologique. p. 8

IV - Méthodes de détermination de la cuprémie. p. II

V - Variations physiologiques de la cuprémie. p. II

VI - Variations pathologiques de la cuprémie. p. I3

C) MATERIEL ET METHODES p. I4

I - Matériel p. I5

II - Exploration biochimique. p. I9

D) RESULTATS p. 24

I - Résultats normaux. p. 25

II - Résultats pathologiques. p. 26

III - Comparaisons des résultats fournis par les différents groupes de malades. p. 32

E) DISCUSSION P. 47

I - Cuprémie et cancers. P. 48

II - Cuprémie et tuberculoses P. 50

III - Cuprémie et maladies pulmonaires autres que cancers et tuberculoses. P. 52

IV - Hypothèses physiopathologiques de l'hypercuprémie. P. 53

F) CONCLUSIONS P. 55

G) BIBLIOGRAPHIE P. 57

I N T R O D U C T I O N

Après le fer, le cuivre est le métal le plus anciennement connu et utilisé. La découverte par les archéologues d'objets en cuivre dans les tombes Sumériennes, démontre l'emploi de ce métal trois à quatre millénaires avant Jésus-Christ.

L'utilisation thérapeutique du cuivre remonte à Hippocrate qui le préconisait dans les affections broncho-pulmonaires.

L'essor biochimique du cuivre est relativement récent. Sa découverte par PORTER (28) dans le sang, date de I870 ; son importance biochimique en tant que coenzyme métallique d'oxylases et d'hydroxylases n'est établie que depuis une quarantaine d'années.

Chez l'homme, le cuivre en tant que cation fait partie du centre actif de la cytochrome C oxydase, de la phénylalanine-oxydase, de la tyrosinase, de la tryptophane hydroxylase, de la monoamino-oxydase et d'hydroxylases de stéroïdes.

Bien qu'ayant été l'objet de nombreux travaux au cours des deux dernières décennies, la cuprémie reste un paramètre peu exploité en clinique alors que de nombreuses situations pathologiques ont une incidence sur le métabolisme cuprique.

Nous avons pu vérifier en milieu hospitalier, à propos de malades issus d'un service de pneumo-phtisiologie et à l'aide d'une technique automatique de dosage que nous décrivons, l'intérêt biochimique de la détermination de la cuprémie.

RAPPEL DE LA BIOCHIMIE

DU CUIVRE

Nous nous sommes référé aux travaux de SCHEINBERG (3I), CARTWRIGHT (IO), SASS-KORTSAK (30), FOULHOUX (I4), TAILLANDIER (38) afin de faire un rappel de la biochimie du cuivre.

I - DISTRIBUTION DU CUIVRE DANS L'ORGANISME

Le contenu du cuivre total de l'organisme humain est estimé en moyenne à 75 mg chez l'adulte, ce taux pouvant varier entre 50 et I20 mg (4I). Les organes les plus riches sont par ordre décroissant : le foie (I5 à 20 µg/g de tissu sec), le cerveau (I5 µg/g), le myocarde (5 à IO µg/g) et le rein (3 à 5 µg/g).

Au niveau du cerveau le métal est tout particulièrement concentré dans le locus coeruleus qui en renferme de IOO à 400 µ g/g de tissu sec. Les muscles squelettiques malgré leur pauvreté en cuivre (0,5 à I,5 µg/g) possèdent cependant le tiers du cuivre total de l'organisme, du fait de leur masse.

Les organes du foetus et du nouveau-né en sont particulièrement riches, (IO à 20 fois pour le foie, environ 2 fois pour le cerveau) et ce n'est que vers l'âge de dix-douze ans que ces concentrations élevées rejoignent les valeurs plus basses de l'âge adulte.

Le taux du cuivre sanguin donné par différents auteurs et dosé par plusieurs méthodes se situe entre IOO et I20 µg/IOO ml, le plasma et les érythrocytes ayant des concentrations semblables de cuivre.

II - LES FORMES DU CUIVRE DANS L'ORGANISME.

LA CERULEOPLASMINE.

La quasitotalité du cuivre de l'organisme est sous forme de combinaisons protéiques complexes dans lesquelles le cuivre fait l'objet soit de liaisons lâches (ex : albumine, cérébro-cupréine) soit de liaisons fortes covalentes, non dissociables (ex : céruléo-plasmine, érythrocupréine).

Un nombre de plus en plus important de cuproprotéines est actuellement connu. Certaines, comme l'érythrocupréine localisée dans les hématies qui en renferment 30 à 35 mg % ou la cérébro-cupréine dans le cerveau, ne semblent pas jouer un rôle enzymatique.

D'autres, telles la cytochrome C-oxydase, la tyrosinase, la phénylalanine oxydase, la tryptophane oxydase, la monoamine oxydase et les hydroxylases de stéroïdes, sont des métalloenzymes ayant pour coenzyme le cuivre.

Parmi les cuproprotéines, celle qui a été l'objet du plus grand nombre de travaux est de loin la céruléoplasmine sérique, découverte en I948 par HOLMBERG et LAURELL (I8).

C'est une alpha 2 glycoprotéine de poids moléculaire I60.000 comprenant 8 atomes de cuivre dont 4 se trouveraient sous forme cuivrique ; ces atomes, semblant liés à des restes histidylés et tyrosylés, contribueraient au maintien de la structure spatiale de la molécule.

95 % du cuivre sérique se trouvent complexés sous cette forme protéinique ; chez l'adulte normal le taux sérique de céruléoplasmine est de 30 ± 5 mg % .

Bien qu'in vitro la céruléoplasmine se comporte comme une phénol oxydase, on ne pense pas qu'elle agisse comme telle in vivo. Son action oxydasique sur l'adrénaline et la noradrénaline est très faible. Actuellement on ne connait pas de substrat sur lequel la céruléoplasmine agisse en tant qu'oxydase physiologique (7).

Certaines hypothèses laissent entrevoir un rôle de transfert secondaire du cuivre des tissus extrahépatiques vers le foie. Elle pourrait intervenir aussi sur le métabolisme du fer.

III - BIOCHIMIE PHYSIOLOGIQUE

1/ Besoins

Chez l'adulte les besoins en cuivre sont évalués au maximum à 2 mg/jour. Le cuivre est présent dans tous les aliments. Le régime alimentaire en fournit quotidiennement 3 à 5 mg.

2/ Absorption

L'ingestion de cuivre radio-actif (^{64}Cu) montre que son absorption est très rapide. Elle est maximale au niveau du jéjunum et nécessite une ionisation de l'élément. Le sulfure de cuivre non ionisé et insoluble n'est pas absorbé. Comme pour le fer, certains amino-acides (histidine, lysine, tyrosine) semblent, par complexation, favoriser son absorption.

Le mécanisme intime de l'absorption n'est pas élucidé. Comme pour le fer, on admet que pour un apport exogène normal, il s'agirait d'un processus actif.

3/ Transport plasmatique du cuivre

Le cuivre absorbé est transporté exclusivement par l'albumine essentiellement vers le foie où il est capté et plus modérément vers les autres tissus. La céruléoplasmine ne joue aucun rôle de transport entre l'intestin et le foie. Elle apparait donc fort différente de la sidérophilline. La traversée membranaire de l'élément semblerait faire intervenir un système de transfert, constitué d'amino-acides chélateurs (histidine lysine, tyrosine), en équilibre avec la forme cupro-albumineuse de transport sérique (30).

Il apparait donc que le cuivre labile, facilement échangeable, représente au maximum 5 % du cuivre sérique.

4/ Captation et rejet hépatique du cuivre

50 % de la radio-activité d'une dose unique intraveineuse de ^{64}Cu disparaissent du plasma en moins de dix minutes. Pour une large part le cuivre est capté par le foie. Ainsi dans un premier temps il y a captation du cuivre et synthèse hépatique de céruléoplasmine, laquelle, dans un deuxième temps, est rejetée dans la circulation amenant ainsi à ce niveau une remontée de la radio-activité.

Le foie joue donc un double rôle :

- captation et stockage en vue de la biosynthèse de la céruléoplasmine

- rejet du cuivre hépatique dans la circulation, soit sous forme de céruléoplasmine, soit sous forme labile.

5/ Excrétion

- l'excrétion du cuivre s'effectue essentiellement par la bile et les matières fécales. Cette prépondérance de l'excrétion biliaire est démontrée par l'injection intraveineuse de ^{64} Cu. Au cours des jours qui suivent l'injection, le ^{64} Cu apparait dans les fécès alors que l'urine en est pratiquement dépourvue. La bile renferme des traces de céruléoplasmine et surtout du cuivre complexé à des amino-acides, semblant accréditer l'existence possible d'un cycle entérohépatique (I6). La desquamation cellulaire intestinale est un émonctoire non négligeable.

- comparée à l'élimination fécale ($\simeq$3000 µg/24 heures), l'excrétion urinaire est très faible (IO à 80 µg/24 heures). Ceci résulte du fait que 95 % de cuivre sérique sont incorporés par covalence dans la céruléoplasmine dont le poids moléculaire est de I60.000.

6/ Rôle biologique du cuivre

Actuellement encore, le cuivre est un élément biologiquement mal connu. Ce serait un catalyseur nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine. Il participerait à la génèse des mélanines : les cheveux noirs sont riches en cuivre. Il interviendrait dans l'oxydation des groupements thiols de la prékératine, en ponts dissulfures de la kératine. Son rôle le mieux établi semble être celui de coenzyme métallique d'un certain nombre d'oxydases.

IV - METHODES DE DETERMINATION DE LA CUPREMIE

Nous ne ferons que citer les principales méthodes de dosage du cuivre sérique, nous réservant de décrire de façon plus approfondie la technique colorimétrique automatique que nous avons utilisée dans le chapitre "Matériels et Méthodes".

Les méthodes de détermination de la cuprémie utilisées actuellement sont celles de ZAK (45) et de BOHUON (4). Ce sont des méthodes spectrophotométriques nécessitant une libération préalable du cuivre par acidification chlorhydrique suivie d'une déprotéinisation trichloracétique. Dans le protocole de ZAK on mesure l'intensité de coloration du complexe Cu^{+}/ Bathocuproïne sulfonée, alors que dans celui de BOHUON c'est celle du complexe Cu^{++}/ Cuprizone.

Une technique, plus délicate a été récemment décrite. Elle fait appel à l'absorption atomique. Elle nécessite un laboratoire très spécialisé et un personnel fort qualifié.

V - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA CUPREMIE

1/ Influence de l'âge, du sexe, du moment de prélèvement.

- D'après SASS-KORTSAK (30) le cuivre sérique diminue entre deux et dix ans :

  . I40 µg/00 ml (95-I86) en moyenne à deux ans

  . I29 µg/00 ml (83-I74) vers six ans

  . II7 µg/00 ml (72-I62) à dix ans, valeur correspon-

dant à celle de l'adulte.

- Si CARTWRIGHT (IO) trouve une cuprémie plus élevée chez la femme, la plupart des auteurs ne trouvent aucune différence significative entre les deux sexes.

- Ce même auteur trouve des variations nycthémérales de la cuprémie : les taux trouvés seraient le plus bas le matin et le plus haut vers dix-huit heures. Des différences, pouvant aller jusqu'à 30 %, ont été trouvées dans des dosages faits de semaine en semaine chez des sujets sains, sans qu'une signification biologique puisse en être déduite.

2/ Influence de la grossesse et des hormones

De nombreux auteurs ont trouvé une augmentation de la cuprémie chez le femme enceinte. Elle est particulièrement importante durant le premier trimestre, se poursuivant plus lentement ensuite (23). Cette hypercuprémie serait liée à l'ascension des oestrogènes durant la grossesse. Expérimentalement l'administration d'oestrogènes provoque une augmentation du cuivre sérique. Il a d'ailleurs été clairement montré que la prise de contraceptifs hormonaux quelle que soit leur nature entraine une hypercuprémie souvent supérieure à I80 µg/IOO ml (32) :

La testostérone, les hormones thyroïdiennes, l'A.C.T.H. auraient les mêmes répercussions sans qu'aucune explication puisse être fournie (I3).

VI - VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA CUPREMIE

1/ Les hypocuprémies

Elles se rencontrent au cours :

- des états prolongés de misère physiologique, soit par malabsorption, soit par apport protéique insuffisant.
- des hypothyroïdies
- des fuites rénales où il y a perte d'albumine et de céruléoplasmine
- de certaines affections cutanées (vitiligo)
- d'une maladie bien caractéristique : la maladie de WILSON sans doute liée à un déficit génétique de la synthèse de la céruléoplasmine. Au cours de cette maladie chez l'homozygote, on note une augmentation considérable de l'absorption intestinale du cuivre.

2/ Les hypercuprémies

Elles sont le fait :

- des processus inflammatoires ou nécrotiques. Outre ceux que nous étudierons, les hépatites, les cirrhoses, l'infarctus du myocarde, les leucoses, les affections rhumatismales, certains états post-opératoires,peuvent en être responsables.
- des hyperthyroïdies
- des insuffisances d'excrétion biliaire
- de certaines maladies mentales, telle la schizophrénie.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

I - MATERIEL

- Notre étude concerne I36 malades entrant dans un étage du service de pneumo-phtisiologie du Docteur SOMIA au C.H.U. de BOBIGNY (Seine St Denis). Les dosages se sont effectués entre la fin de I973 et le milieu de l'année I974.

- Ce groupe comprend 23 femmes soit I7 %
II3 hommes soit 83 %

- La moyenne d'âge est 47,8 ans, les deux extrèmes étant I8 et 86 ans.

- La répartition géographique est la suivante :

73 Européens (54 %)
50 Africains du Nord (37 %)
I0 Africains Noirs (7 %)
3 Divers (2 %)

- Nous avons réparti ces malades en quatre groupes, suivant le diagnostic principal établi durant l'hospitalisation.

1/ Groupe des cancers bronchopulmonaires

2I malades le composent soit I5,5 % de l'effectif total. Il comprend I8 hommes et 3 femmes dont l'âge varie de 4I à 73 ans (moyenne 63). Le diagnostic a été prouvé histologiquement, nous permettant de créer deux sous-groupes.

a) les cancers primitifs

II épidermoïdes

2 anaplasiques à petites cellules

I bronchiolo-alvéolaire

soit I4 malades au total

b) les cancers secondaires

L'origine de ces 7 cancers n'a pu être trouvée que dans 3 cas : 2 ovariens et I prostatique.

Nous devons signaler :

- que 2 malades avaient bénéficié d'une cure chirurgicale antérieure, mais étaient admis à nouveau dans le service, l'un pour une extension controlatérale, l'autre pour une métastase de paroi.

- que 2 autres malades avaient subi un traitement chimiothérapique quelques mois auparavant.

L'évolution de ces cancers a été particulièrement sévère : 75 % des malades étant décédés à ce jour.

2/ Groupe des tuberculoses pulmonaires

Nous comptons 33 malades dans notre échantillon : 4 femmes et 29 hommes, dont l'âge varie de 20 à 76 ans (moyenne 39,5 ans). La répartition géographique est assez différente des autres séries :

II Européens (33 %)

I5 Africains du Nord (45 %)

7 Africains Noirs (22 %)

Nous avons subdivisé ce groupe tenant compte de l'importance de la découverte des bacilles de KOCH dans les tubages gastriques à jeûn.

a) La première subdivision comprend 8 malades chez lesquels aucune preuve bactériologique n'a pu confirmer le diagnostic ; mais les arguments ethniques, radiologiques et cutanés, vis à vis de la tuberculine, étaient suffisants pour porter le diagnostic de tuberculose. Pour la simplicité de notre exposé, nous l'appelerons "Tuberculoses ⊖".

b) Le deuxième sous-groupe est formé de I3 malades aux lésions radiologiques peu étendues et chez lesquels nous n'avons retrouvé que quelques bacilles de KOCH à l'examen direct ou aux cultures. Nous le dénommerons "Tuberculose ⊕".

c) Enfin I2 malades avaient une tuberculose sévère, avec de très nombreux bacilles lors de l'examen des tubages gastriques. Les lésions radiologiques étaient souvent étendues, la fièvre faisant rarement défaut. Nous définirons cet échantillonage : "Tuberculoses ⊕⊕".

3/ Groupe des maladies pulmonaires à l'exclusion des cancers et des tuberculoses

6 femmes et 48 hommes, dont les âges varient de 22 à 80 ans (moyenne 49,4), le forment.

En raison de la grande diversité des diagnostics et nous paraissant qu'il y avait 2 grandes catégories de maladies, nous l'avons divisé en 2 parties : les maladies pulmonaires dites "aiguës" et les maladies pulmonaires dites "chroniques" non évolutives au moment de l'admission de ces malades.

a) Maladies pulmonaires "aiguës"

La moyenne d'âge des 25 patients est 49,5 ans. Les diagnostics sont les suivants :

- 7 insuffisances respiratoires en poussée de surinfection avec fièvre
- 9 pneumopathies aiguës bénignes
- 3 pleurésies vraisemblablement virales
- 2 pleurésies purulentes
- 2 asthmes en poussée
- I abcès du poumon
- I sarcoïdose stade II

b) Maladies pulmonaires "chroniques"

Ce sous-groupe a 29 malades dont la moyenne d'âge est la même que précédemment. Les diagnostics sont :

- II bronchopneumopathies chroniques
- 8 tuberculoses anciennes non évolutives (malades admis pour bilan respiratoire)
- 4 asthmes (bilan allergologique)
- 3 silicoses
- 3 pneumothorax spontanés idiopathiques

4/ Groupe dit de "médecine générale"

28 malades le composent : 9 femmes et IO hommes. Les âges s'étalent de I8 à 88 ans (moyenne 40,3 ans).

Les motifs d'hospitalisation sont variés. La plupart des malades ont été admis pour éthylisme, perte de connaissance, tentative d'autolyse, placement en maison de retraite, "gastralgies"...

2 malades avaient une hyperthyroïdie confirmée par la cartographie.

II - EXPLORATION BIOCHIMIQUE

Chaque patient a fait l'objet d'un bilan biochimique comportant outre la cuprémie, les paramètres suivants :

. les alpha 2 globulines, la fibrine et la vitesse de sédimentation pour leurs rapports avec les phénomènes inflammatoires ;

. la sidérémie, et à un moindre degré l'hémoglobine, car des études antérieures avaient mis en évidence une liaison hypercuprémie-hyposidérémie ;

. enfin les globules blancs nous ont paru être un paramètre infectieux intéressant à confronter à la cuprémie.

1/ Méthode du dosage de la cuprémie (8)

a) Principe

Il s'agit d'une adaptation en automation de la technique de BOHUON (4). Le cuivre, libéré de la céruléoplasmine par incubation à pH 2, est dialysé à 37°.

A pH 8, le cuivre (Cu^{++}) complexé à la cuprizone (Biscyclohexanone oxalyl dihydrazone) est dosé spectrophotométriquement à 600 nm.

b) Matériel

On utilise un auto-analyseur I "Technicon" dont l'enregistreur est muni d'un expanseur d'échelle X 2. La dialyse est réalisée par montage en série de deux plateaux de dialyse.

c) Manifold : (figure 1)

d) Réactifs

- R 1

Solution normale d'acide chlorydrique dans l'eau physiologique (NaCl 9 g $^{0}/_{00}$)

- R 2

Solution 0,25 N d'acide chlorydrique dans l'eau physiologique additionnée de 5 gouttes par litre de Brij 35 Technicon.

- R 3

Soude (NaOH) 2,5 N

- R 4

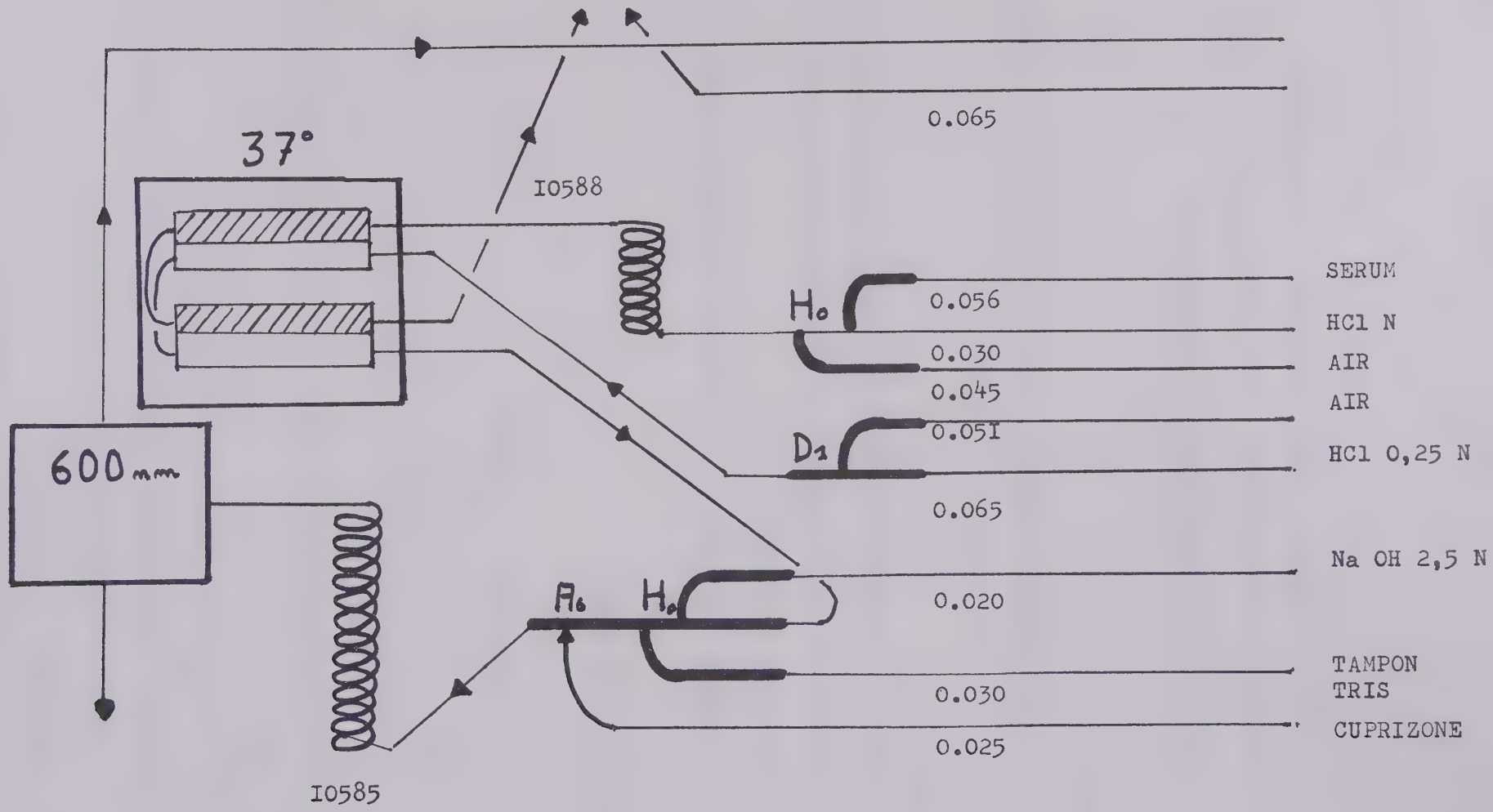
Tampon Tris à pH 8 :

. Trihydroxyméthylaminométhane Merck I2I g

. Eau distillée : 800 ml

Ajuster le pH à 8 avec l'acide chlorydrique R P et compléter à I000 ml avec l'eau distillée.

FIGURE 1



MANIFOLD

- R 5

Solution hydroalcoolique de cuprizone à 2 g °/oo :

. Cuprizone 400 mg

. Ethanol/eau distillée (V/V) I80 ml

Dissoudre par agitation au bain marie à 50° et compléter à 200 ml avec le mélange Ethanol/eau (V/V)

- R 6

Solution mère étalon de cuivre $^{++}$ à I00 µg/ml étant formée par :

. SO_4 Cu 5 H_2 0 : 392,9 mg

. HCl : I ml

. eau distillée : I litre

e) Mode opératoire

On utilise une came 50.I.I. Le rinçage est effectué avec de l'eau physiologique (ClNa 9 °/oo).

L'étalonnage est effectué à l'aide de solutions à 0,5 ; I ; 2 ; 3 et 4 µg/ml obtenues par dilution aqueuse de la solution mère étalon (R 6).

f) Les prélèvements sanguins : sont effectués avec une aiguille en nickel sur tubes secs.

g) Qualité de reproductibilité de la méthode

A partir d'un pool sérique sur lequel nous avons effectué 30 déterminations successives, nous avons obtenu les résultats suivants :

. Cuprémie moyenne $\bar{X}$ = 121,3 µg/100 ml

. Ecart type σ = 2,06 µg/100 ml

. Coefficient de variation C V = 1,69 %

2/ Méthodes de la détermination des autres paramètres

a) Sidérémie

par colorimétrie à la bathophénantroline sulfonée, selon le protocole automatique de BURNICHON et PRE (9)

b) Fibrinémie

par la technique de VON CLAUSS

c) Alpha $_2$- globulinémie

par électrophorèse des protides

d) Hémoglobinémie

par colorimétrie à la cyanméthémoglobine

e) Globules blancs

comptage

f) Vitesse de sédimentation

Tube de WESTERGREEN . Lecture à la première heure.

Tous les prélèvements ont été effectués le matin entre 7 H 30 et 8 H 30 chez des sujets à jeûn, lors du bilan clinique d'entrée.

R E S U L T A T S

I - RESULTATS NORMAUX

1/ La cuprémie

66 personnes, hommes et femmes donneurs de sang à la banque de l'hôpital Franco-Musulman, forment le groupe témoin.

Les femmes prenant des contraceptifs hormonaux ont été éliminées : cette thérapeutique étant à elle seule un facteur d'hypercuprémie importante.

La moyenne est III, 8 µg/I00 ml ($\pm$ 30,5 2σ). Elle est comparable à celle publiée par les différents auteurs.

L'hypercuprémie sera définie pour une valeur supérieure à I42 µg %, l'hypocuprémie pour une valeur inférieure à 8I µg %.

2/ Les valeurs normales établies par le laboratoire pour les autres paramètres sont les suivantes :

	MOYENNE	ECART TYPE 2 σ
SIDEREMIE µg/I00 ml	I00	$\pm$ 20
ALPHA 2 GLOBULINEMIE g/l	4,75	$\pm$ I,25
FIBRINEMIE g/l	3,75	$\pm$ I,25
HEMOGLOBINEMIE g/I00 ml	I4	$\pm$ I,5
GLOBULES BLANCS /mm3	7500	$\pm$ 2500

La vitesse de sédimentation est accélérée au-dessus de I5 mm à la première heure.

II - RESULTATS PATHOLOGIQUES

Nous présentons dans les tableaux I,II, III, IV, les résultats des dosages des différents paramètres auxquels nous nous sommes intéressé .

Nous indiquons dans le tableau V la moyenne de chacun d'entre eux avec son écart-type calculé à partir de la variance SE^2 (variance de l'erreur résiduelle). Le nombre de malades chez qui le dosage a été fait se trouve entre parenthèses dans chaque case.

Les sigles sont :

. Cu : cuprémie exprimée en _____ µg/I00 ml

. Fe : sidérémie _____ µg/I00 ml

. α_2 : alpha$_2$-globulinémie _____ g/l

. V.S. : vitesse de sédimentation _____ mm Ière heure

. Fb : fibrinémie _____ g/l

. Hb : hémoglobinémie _____ g/I00 ml

. G.B. : globules blancs _____ / mm^3

TABLEAU I

GROUPE DES CANCERS

Cancers primitifs

Cancers secondaires ⊙

malades	Cu	Fe	$\alpha 2$	V.S.	Fb	Hb	G.B.
I	I85	I00	6	50	6,I	I6,5	7.400
2	I30	45	8	65	6,5	I5,3	II.900
3	220	25	9	I4I	7,8	8,3	9.000
4	I70	20	I2	58	6,2	I3,8	6.300
5	I90	I05	7	60	4,2	I4,I	7.400
6	I70	35	8	72	6,5	I2,3	5.I00
7	I95	80	6	66	7	I5,4	9.000
8	220	60	II	I02	-	I3,7	I3.800
9	200	35	I0	57	4,6	I7	8.000
I0	225	30	8	I30	7,2	I0,7	8.600
II	I80	I5	II	96	6,8	I3,4	9.600
I2	240	I45	9	75	-	I5,6	8.I00
I3	I80	85	7	I4	6,2	I4,2	9.700
I4	I20	25	6	93	6	II,3	9.700
I5 ⊙	I70	40	7	60	6	I3	8.000
I6 ⊙	I60	45	6	93	6,5	I0,4	3.000
I7 ⊙	2I0	50	5	5	5,2	I5,5	8.000
I8 ⊙	I80	50	5	7	5	I4,8	5.200
I9 ⊙	220	40	4	62	7	-	I4.400
20 ⊙	I35	50	9	9I	5,I	I2,6	7.500
2I ⊙	205	55	9	40	6,I	9,4	7.I00

TABLEAU II

GROUPE DES TUBERCULOSES

Tuberculoses -
Tuberculoses + △
Tuberculoses ++ ▲

malades	Cu	Fe	α 2	V.S.	Fb	Hb	G.B.
I	II5	60	5	2	7	I6,9	3.400
2	90	I65	3	2	2,5	I6,5	4.600
3	2I0	45	8	65	6,8	I3,4	6.700
4	2I0	20	8	I02	6,3	I0,9	I4.800
5	I85	I05	7	28	6	I3,2	4.800
6	II0	80	7	I0	-	I5,8	I0.700
7	I55	80	5	9	3,8	I5	5.700
8	II5	I00	6	I9	4	I7,6	5.400
9 △	I20	95	5	24	5,5	I3,8	6.300
I0 △	I45	80	4	8	-	-	7.200
II △	I60	25	9	90	6	I3,4	9.300
I2 △	I20	60	6	66	7	I5,I	5.200
I3 △	I20	80	4	7	6	I5,5	5.700
I4 △	I40	55	8	9I	6,5	I4,2	9.300
I5 △	I80	35	6	33	6,5	I3,8	6.000
I6 △	I00	90	6	8	3,8	I5,4	5.700
I7 △	I45	-	-	20	5,5	I4,4	3.800
I8 △	I05	60	4	23	-	I5	7.900
I9 △	I80	60	4	93	-	I6,9	5.300
20 △	I75	25	7	32	6,5	I3,8	5.500
2I ▲	I30	35	8	48	7	I2,2	7.300
22 ▲	230	30	9	73	6	I3,6	I0.500
23 ▲	205	35	4	48	6,5	I0,I	5.700
24 ▲	I90	35	6	74	6,7	I4	6.800
25 ▲	I85	35	9	I28	6,7	II,8	8.900
26 ▲	2I0	30	I3	II0	7	II,6	6.900
27 ▲	70	20	5	30	4,5	-	6.500
28 ▲	225	45	II	86	7,5	I3,7	8.000
29 ▲	I25	-	-	26	-	I7,3	9.200
30 ▲	205	20	7	55	7	I2	22.700
3I ▲	335	60	9	66	6,9	I3,6	8.000
32 ▲	I65	20	9	88	6	I2,4	8.900
33 ▲	200	30	7	9I	6,9	I0,6	6.500

TABLEAU III

GROUPE DES MALADIES PULMONAIRES

Maladies pulmonaires "aiguës"
Maladies pulmonaires "chroniques" □

Malades	Cu	Fe	α 2	V.S.	Fb	Hb	G.B.
I	I25	35	8	46	5,8	I3,3	I2.000
2	I30	30	8	4I	-	I4	II.000
3	I90	I00	6	24	5,3	I5,8	8.300
4	I85	30	8	I0I	7,I	I2,6	6.800
5	I60	II0	7	40	6,2	I6,6	8.200
6	I80	40	6	23	6,I	I6	8.800
7	90	80	5	I4	6,4	I6,7	II.700
8	I75	I5	8	87	7,5	I3,2	I0.700
9	I50	25	6	62	-	I2,4	6.500
I0	I65	65	7	26	4,6	I3,3	8.800
II	II5	80	6	3	3,5	I6,3	5.000
I2	I05	35	8	65	7,7	I3	6.500
I3	I55	II5	5	II	6,3	I6,3	7.700
I4	I50	75	I0	48	6,8	I5,5	5.000
I5	I75	80	5	20	4,5	I5,3	6.000
I6	I00	-	2	24	2,2	I4,4	I0.400
I7	I65	70	5	I8	3,2	II,4	8.000
I8	I30	2I0	5	I0	4,5	I5,6	9.300
I9	I70	I00	7	55	6,8	I4,4	I0.800
20	II5	35	5	II2	6,8	II,2	8.700
2I	I85	50	7	80	6,5	I0,2	II.200
22	I60	I30	5	58	6	I5,6	5.600
23	I85	I00	7	II6	6,8	I3,4	5.700
24	200	I30	8	62	7,5	I6,8	9.000
25	I35	II0	5	I2	6	I4,4	5.I00
26 □	I20	-	-	I3	-	I7	7.900
27 □	I25	95	5	3	5,4	I6,5	6.400
28 □	I40	45	5	95	6,6	I2,6	II.800
29 □	I30	45	8	I4	6	I5,2	4.200
30 □	I35	I20	6	8	7,2	I6,I	8.300
3I □	I25	I00	6	9	5,5	I7,4	7.I00
32 □	I25	60	3	9	4,4	I7,2	7.000
33 □	85	45	4	6	2,9	-	8.400
34 □	I40	65	4	53	6	I4,I	6.I00
35 □	I05	I5	6	49	7	I4	I7.900
36 □	I40	90	7	6	4,5	II,8	7.000
37 □	I40	I00	6	40	6,5	I3,6	7.000
38 □	95	45	6	32	6	I4,3	7.500
39 □	I45	90	8	I6	4,8	I5	5.600
40 □	II5	I60	5	I2	2,5	II,8	5.400
4I □	95	65	5	5	3,6	I4	7.800
42 □	II0	80	4	5	5	I5,I	6.600
43 □	I20	50	4	I5	6,2	I5,5	5.500
44 □	II0	65	6	65	6,5	I4,8	6.I00
45 □	I60	II0	7	25	2,7	I5,7	5.200
46 □	I00	30	5	95	6,4	II,3	6.900
47 □	I05	95	6	II	5,4	I6,3	5.200
48 □	I45	I05	4	I0	5,5	I6,3	8.900
49 □	II0	II5	6	2	-	I7,I	5.700
50 □	I05	75	5	I7	3	I6,3	7.900
5I □	I30	I00	6	48	7	I0,7	7.000
52 □	I55	I30	6	20	4	I6	6.300
53 □	I35	40	7	26	6,I	II,I	4.300
54 □	I55	40	8	28	6	I4,4	I0.900

TABLEAU IV

GROUPE DE "MEDECINE GENERALE"

malades	Cu	Fe	$\alpha 2$	V.S.	Fb	Hb	G.B.
I	I05	I80	3	I	7	I4,7	8.400
2	II5	I05	6	38	5,6	I2,4	II.500
3	200	I20	5	6	3,7	I3,3	6.000
4	95	25	4	I2	5	I3,9	I3.000
5	I40	30	9	II2	7	I0,6	6.500
6	I45	II5	7	II	3,2	I5,7	4.I00
7	I05	I30	5	3	3,4	I6,3	5.500
8	I45	I45	7	9	5,3	I4,6	7.900
9	I30	70	4	3	3,5	I6,5	6.900
I0	II0	85	4	I6	3,7	I4,8	7.400
II	I75	95	4	2I	6,2	I4	4.300
I2	I05	I20	2	6	4	I5,5	5.800
I3	I05	20	3	I0	4	8,7	3.400
I4	I35	85	5	6	5,7	I6,8	6.200
I5	I20	I0	5	I0	5	I4,4	6.I00
I6	II5	95	6	5	3,I	I7	6.I00
I7	II5	50	5	8	4,4	-	9.200
I8	I20	I25	5	6	5,6	I6,8	6.500
I9	80	I40	3	I	I,2	-	7.200
20	I50	I00	8	I8	6	I6,4	7.400
2I	II5	I45	6	3	3,7	I3,4	6.900
22	II0	I5	5	43	6,5	I5,2	9.800
23	I00	55	6	I8	5,5	I3,2	9.400
24	I00	40	3	20	2,I	I4	8.000
25	I50	II0	5	I7	7,4	-	5.500
26	I50	85	6	2I	5,6	I6	6.000
27	I30	I00	4	I0	5,8	I4	3.000
28	II0	35	6	7	4,5	I2,8	4.500

TABLEAU V

RESULTATS OBTENUS A PARTIR DES DIFFERENTS GROUPES

MOYENNES ET ECARTS TYPES SUR LES MOYENNES CALCULEES A PARTIR DE S^2_E

	MEDECINE GENERALE	CANCERS PRIMITIFS	CANCERS SECONDAIRES	TUBERCULOSES ⊖	TUBERCULOSES ⊕	TUBERCULOSES (++)	MALADIES PULMONAIRES AIGUES	MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES
Cu	(28) I24 ± 6,3	(I4) I87,5 ± 8,9	(7) I82 ± I2,6	(8) I49 ± II,8	(I2) I4I ± 9,6	(I3) I95 ± 9,2	(25) I52 ± 6,6	(29) I25,5 ± 6,2
Fe	(28) 90 ± 7,0	(I4) 57,5 ± 9,9	(7) 47 ± I4,0	(8) 82 ± I3,I	(II) 60 ± II,2	(I2) 33 ± I0,7	(24) 77 ± 7,6	(28) 78 ± 7,0
$\alpha 2$	(28) 5,0 ± 0,33	(I4) 8,4 ± 0,46	(7) 6,3 ± 0,66	(8) 6,I ± 0,6I	(II) 5,7 ± 0,52	(I2) 8,I ± 0,50	(25) 6,4 ± 0,35	(28) 5,6 ± 0,33
V.S.	(28) I6 ± 5,5	(I4) 77 ± 7,8	(7) 48 ± II,0	(8) 30 ± I0,3	(I2) 4I ± 8,4	(I3) 7I ± 8,I	(25) 46 ± 5,8	(29) 25 ± 5,4
Fb	(28) 4,8 ± 0,25	(I2) 6,3 ± 0,38	(7) 5,8 ± 0,50	(7) 5,2 ± 0,50	(9) 5,9 ± 0,44	(I2) 6,6 ± 0,38	(23) 5,8 ± 0,28	(27) 5,5 ± 0,26
Hb	(25) I4,4 ± 0,39	(I4) I3,7 ± 0,53	(6) I2,6 ± 0,8I	(8) I4,9 ± 0,70	(II) I4,I ± 0,60	(I2) I2,7 ± 0,57	(25) I4,3 ± 0,39	(28) I4,7 ± 0,37
G.B. 10^3	(28) 6,9 ± 0,52	(I4) 8,8 ± 0,73	(7) 7,6 ± I,04	(8) 7,0 ± 0,97	(I2) 6,4 ± 0,79	(I2) 9,0 ± 0,79	(25) 8,3 ± 0,55	(29) 7,3 ± 0,5I

III - COMPARAISONS DES RESULTATS FOURNIS PAR LES DIFFERENTS GROUPES DE MALADES.

1/ Dans le groupe "médecine générale"

La moyenne de la cuprémie est significativement plus élevée que celle du groupe témoin (F = 2,8 **), mais elle reste cependant dans les limites de la normale, comme les autres paramètres mise à part la vitesse de sédimentation légèrement accélérée.

Si la plupart des malades n'avaient que peu de causes de présenter une cuprémie élevée en raison du motif d'hospitalisation, nous avons noté cependant deux hypercuprémies (200 et I75 µg) associées à d'autres paramètres dans les limites de la normale. Il s'agissait de deux malades présentant une hyperthyroïdie, confirmée par les examens paracliniques.

2/ Dans le groupe des cancers

a) La cuprémie

Nous avons pu mettre en évidence une élévation très hautement significative par rapport au groupe "Médecine générale" (F = 46,5 ***), les cancéreux se révélant avoir une cuprémie plus élevée que :

- les maladies pulmonaires "aiguës" et "chroniques" (F = I2,05 ***)
- les "tuberculoses ⊖ et ⊕" (F = I6,32 ***). Mais nous ne pouvons pas différencier de façon statistiquement valable les cancers primitifs des cancers secondaires (F = 0,08), ainsi que ces 2 types de cancers des "tuberculoses ⊕⊕ " (F = 0,59).

b) Les alpha$_2$-globulines

A l'inverse de la cuprémie, nous constatons une élévation significativement différente entre cancers primitifs et secondaires (F = 7,I2 **). Mais seuls les cancers primitifs ont des alpha$_2$ globulines élevées par rapport à la "Médecine générale" (F = 35,65**), les cancers secondaires ne s'en distinguant pas (F = 2,9).

Pour les cancers primitifs, au même titre que la cuprémie, l'augmentation des globulines alpha$_2$:

- ne semble pas significativement différente de celle observée dans les "tuberculoses ⊕⊕ " (F = 0,77)

- mais plus importante que celle des "tuberculoses ⊖ et ⊕" ainsi que des maladies pulmonaires (F = 22,04 ***).

c) La vitesse de sédimentation (V.S.)

Si elle est fortement accélérée dans les deux groupes de cancers, nous ne pouvons voir qu'unefaible différence entre eux : les cancers primitifs ayant une V.S. plus importante que les secondaires (F = 4,58 **).

Comme la cuprémie, la V.S. des cancers primitifs est très significativement supérieure à celle des "tuberculoses ⊖ et ⊕" (F = I6 **) et des maladies pulmonaires dites "aiguës", mais du même ordre que celle observée dans les "tuberculoses ⊕⊕ " (F = 0,29).

Aucune différence d'accélération n'a pu être montrée entre la V.S. des cancers secondaires et celle :

- des maladies pulmonaires "aiguës" (F = 0,03)

- des "tuberculoses ⊖ et ⊕" (F = 0,84).

d) La fibrinémie

Elle est augmentée mais de façon presque identique à celle des groupes "tuberculoses" et "maladies pulmonaires". Cependant on peut noter que son élévation est significativement plus importante dans les cancers primitifs que secondaires (F = I0,5 **).

e) La sidérémie

Nous constatons une importante diminution du fer sérique très significative tant pour les cancers primitifs que secondaires (F = 7,60 ***). Cette baisse est tout à fait comparable à celle observée dans les tuberculoses (++) (F = 2,8).

f) L'hémoglobinémie

Seuls les cancers secondaires, et non les primitifs, ont une diminution de son taux (F = 4,I2 *), celle-ci devant être considérée comme identique dans les "tuberculoses (++)" (F = 0,I5).

g) Les globules blancs

Ils sont dans les limites de la normale ; cependant par rapport à la "médecine générale" ils sont plus nombreux dans les cancers primitifs (F = 4,75 *), élévation relative non significativement différente de celle des "tuberculoses (++)".

3/ Dans le groupe des tuberculoses

a) La cuprémie

Si la clinique et la bactériologie nous avaient conduit à distinguer trois groupes, l'analyse de comparaison des variances nous a amené à n'en compter que deux :

- les "tuberculoses ⊕⊕ " où la cuprémie fort élevée, est très significativement différente :

. du groupe "médecine générale" (F = 40,38 ***)

. des "maladies pulmonaires"

mais ne se distingue pas des cancers .

- les "tuberculoses ⊖ et ⊕ " qui ont une cuprémie très significativement moins élevée que les "tuberculoses ++ ", mais plus forte que le groupe "médecine générale" (F = 4,I8 *).

Aucune différence du cuivre sérique n'a été trouvée entre ces deux classes de tuberculoses (F = 0,27) et les maladies pulmonaires "aiguës". C'est dans le groupe "tuberculoses ++ " (moyenne I95 g) que nous avons la cuprémie la plus haute (335 µg %) et la plus basse (70 µg %) des I36 malades : la première concerne une femme qui était enceinte de six mois, facteur à lui seul pouvant assurer une hypercuprémie ; la seconde, 70 µg % est celle d'un Français de 48 ans, éthylique chronique qui avait une tuberculose dite historique, accompagnée d'un état de misère physiologique tel, que malgré une réanimation, ce malade est mort quelques jours après son admission. Ce cas illustre bien l'hypocuprémie des états de dénutrition intense.

b) Les alpha$_2$-globulines

L'étude de ce dosage nous a conduit aux mêmes conclusions que celles exprimées pour la cuprémie. Cependant nous n'avons pu noter de différence statistique entre la valeur obtenue pour la "médecine générale" et les "tuberculoses ⊖ et ⊕".

c) La Vitesse de sédimentation

Comme la cuprémie, elle est accélérée dans les trois sous-groupes. L'analyse statistique nous conduisant à ne distinguer que deux séries en raison de l'absence de différence entre "tuberculoses ⊖ et ⊕". Si elle est très élevée dans les "tuberculoses ⊕⊕" (comparable aux cancers primitifs), elle l'est moins dans les "tuberculoses ⊖ et ⊕", augmentation du même ordre que dans les cancers secondaires et les maladies pulmonaires "aiguës" (F = 0,03).

d) La Fibrinémie

Les résultats sont tout à fait comparables à ceux de la cuprémie, des alpha$_2$ et de la V.S. Cependant on peut noter que les "tuberculoses ⊖" ont une fibrinémie égale à celle des malades formant le groupe "médecine générale" (F = 0,58).

e) La Sidérémie

Comme pour l'analyse de la cuprémie des alpha$_2$-globulines et de la vitesse de sédimentation, mais dans le sens de la baisse et non de l'augmentation, le fer sérique est plus bas dans les "tuberculoses ⊕⊕" que dans les deux autres sous-groupes "⊖ et ⊕" (F = 7,15 **). Si le fer sérique des tuberculoses ⊖ est comparable à celui

de "médecine générale", (F = 0,33) il en est inférieur dans les "tuberculoses (+)" (F = 5,6I *).

f) L'Hémoglobinémie

Seules les"tuberculoses (++) " ont une diminution de son taux.

g) Les globules blancs

Comme pour les cancers, leur moyenne est normale, cependant il apparait que leur nombre est plus élevé dans les "tuberculoses (++) " que dans les "tuberculoses (-) et (+)" (F = 5,6I *).

4/ Les maladies pulmonaires autres que tuberculoses et cancers

En raison des comparaisons de groupe à groupe que nous avons déjà faites pour chaque paramètre, nous ne ferons que donner les principales conclusions tirées de l'étude des résultats.

a) La cuprémie

Elle est significativement différente entre les maladies pulmonaires "aiguës" et "chroniques" (F = 8,39 **). En effet, si une élévation existe chez les malades ayant une affection aiguë (F = 9,I7 **), elle n'est pas différente du groupe "médecine générale" chez les sujets pulmonaires "chroniques".

b) Les Alpha$_2$-globulines

Nous avons les mêmes conclusions que précédemment.

c) La vitesse de sédimentation

Si elle est accélérée dans nos deux sous-groupes, elle l'est de façon plus nette dans les affections "aiguës" (F = 6,95 **)

d) La fibrinémie

L'analyse est comparable à celle de la V.S.

e) La sidérémie

Les valeurs trouvées sont identiques entre les deux subdivisions, à la limite inférieure de la normale.

f) L'hémoglobinémie et les globules blancs

sont dans les limites de la normale, aucune différence n'étant notée entre les maladies pulmonaires "aiguës" et "chroniques" (F = I,67).

Au terme de ce chapitre, plusieurs remarques sont à faire :

1) Si l'hypercuprémie semblait liée

. à une accélération de la vitesse de sédimentation

. à une augmentation des alpha$_2$-globulines

. à une hyperfibrinémie

. à une hyposidérémie

nous ne pouvions pas conclure sur l'existence d'une liaison entre elle , l'hémoglobine et les globules blancs.

Nous avons donc essayé d'établir une corrélation entre cuprémie et les différents paramètres que nous venons de citer, pour l'ensemble de nos malades. Les résultats de cette étude nous ont montré qu'elle existait de façon très hautement significative entre :

- cuivre et alpha$_2$ ($r = + 0,54$ ddl I3I) $\alpha < 0,0I$
- cuivre et V.S. ($r = + 0,54$ ddl I34) $\alpha < 0,0I$
- cuivre et fibrine ($r = + 0,39$ ddl I23) $\alpha < 0,0I$
- cuivre et fer ($r = - 0,32$ ddl I29) $\alpha < 0,0I$
- cuivre et hémoglobine ($r = - 0,32$ ddl I27) $\alpha < 0,0I$

Par contre nous n'avons trouvé aucune liaison entre cuprémie et globules blancs ($r = + 0,I6$ ddl I34) $\alpha > 0,I0$

Nous présentons les droites de corrélation entre la cuprémie et les autres dosages aux figures 2,3, 4, 5, 6 et 7.

2) Les hypercuprémies supérieures à I80 µg % sont le fait des cancers primitifs ou secondaires ainsi que des "tuberculoses (++)"

3) L'association hypercuprémie-hyposidérémie est elle aussi très remarquable des prolifération malignes pulmonaires et des tuberculoses sévères,

50 % des cancers primitifs

85,7 % des cancers secondaires

9I,7 % des "tuberculoses (++)"

présentent cette caractéristique, alors que seulement :

7 % des maladies pulmonaires "chroniques"

33 % des maladies pulmonaires aiguës

25 % des "tuberculoses (-)"

36 % des "tuberculoses (+)"

la possèdent.

Nous rappelons dans le tableau VI les valeurs moyennes normales de la cuprémie et de la sidérémie ainsi que celles trouvées dans les cancers pulmonaires primitifs et secondaires et les "tuberculoses (++)".

	VALEURS NORMALES	CANCERS PULMONAIRES		TUBERCULOSES PULMONAIRES ++
		PRIMITIFS	SECONDAIRES	
CUPREMIE µg/ I00 ml	III,8 ± 30,5	I87,5 ± 8,9	I82 ± I2	I95 ± 9
SIDEREMIE µg/I00 ml	I00 ± 20	57,5 ± 9,9	47 ± I4	33 ± I0,7

TABLEAU VI

FIGURE 2

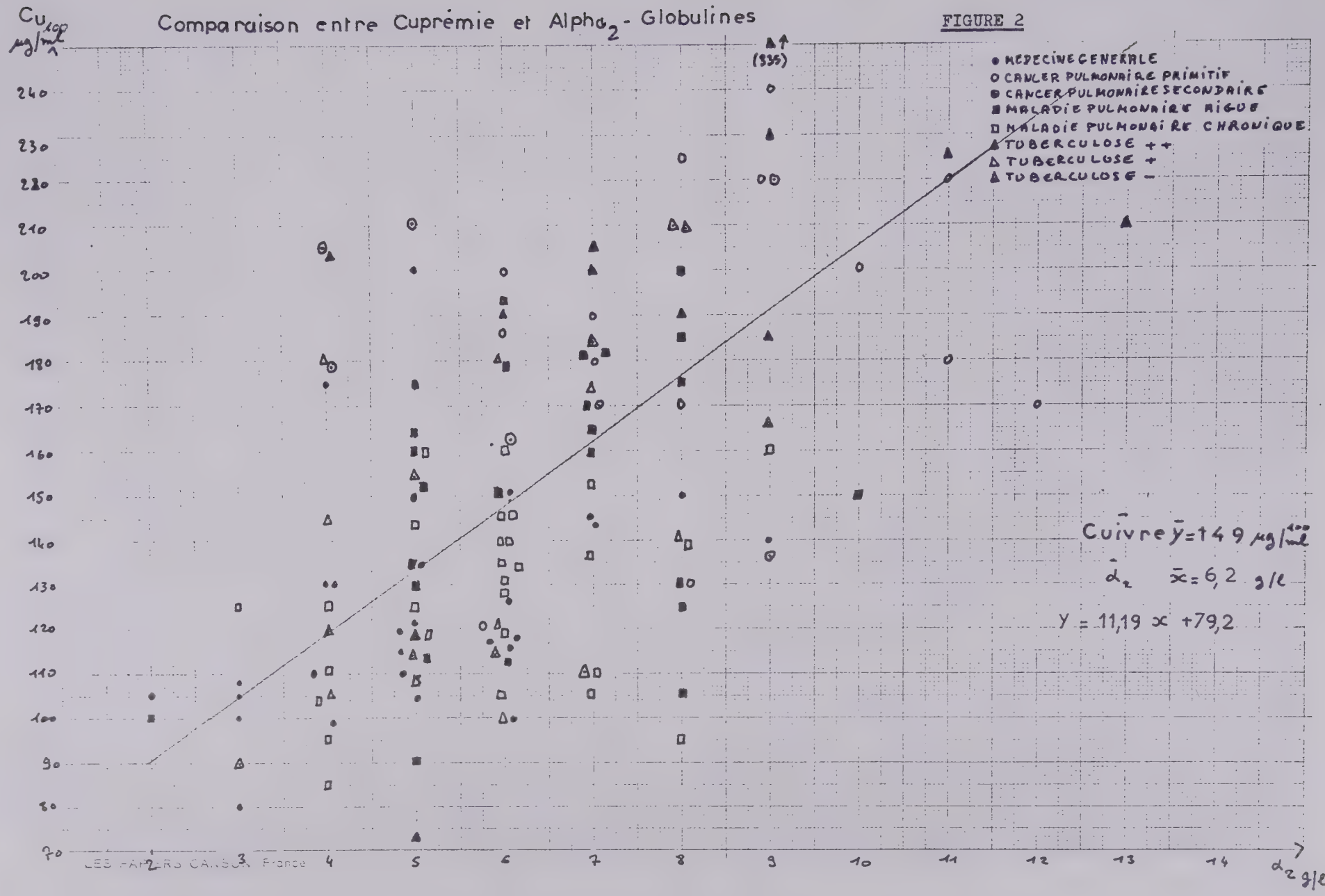
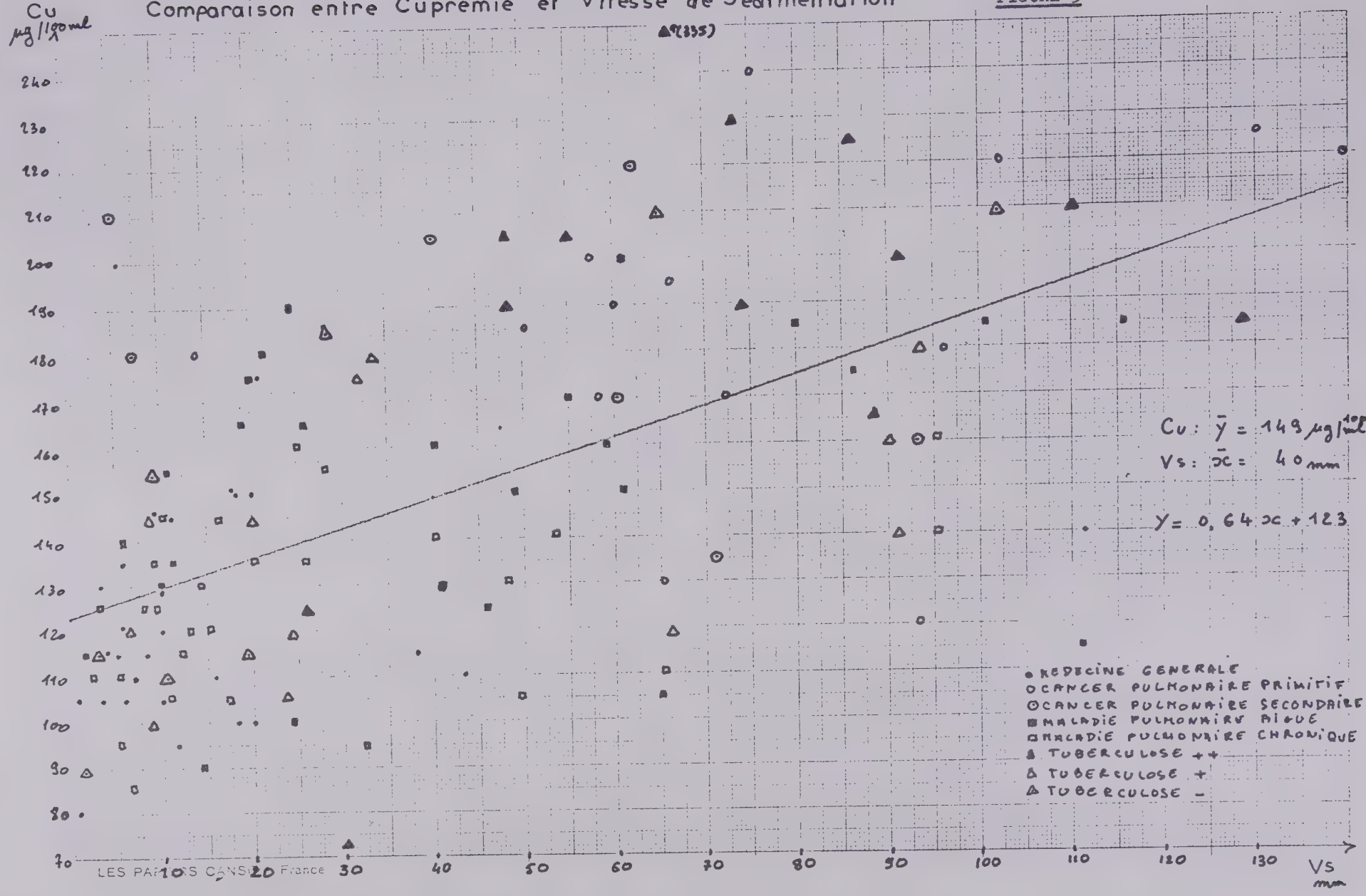
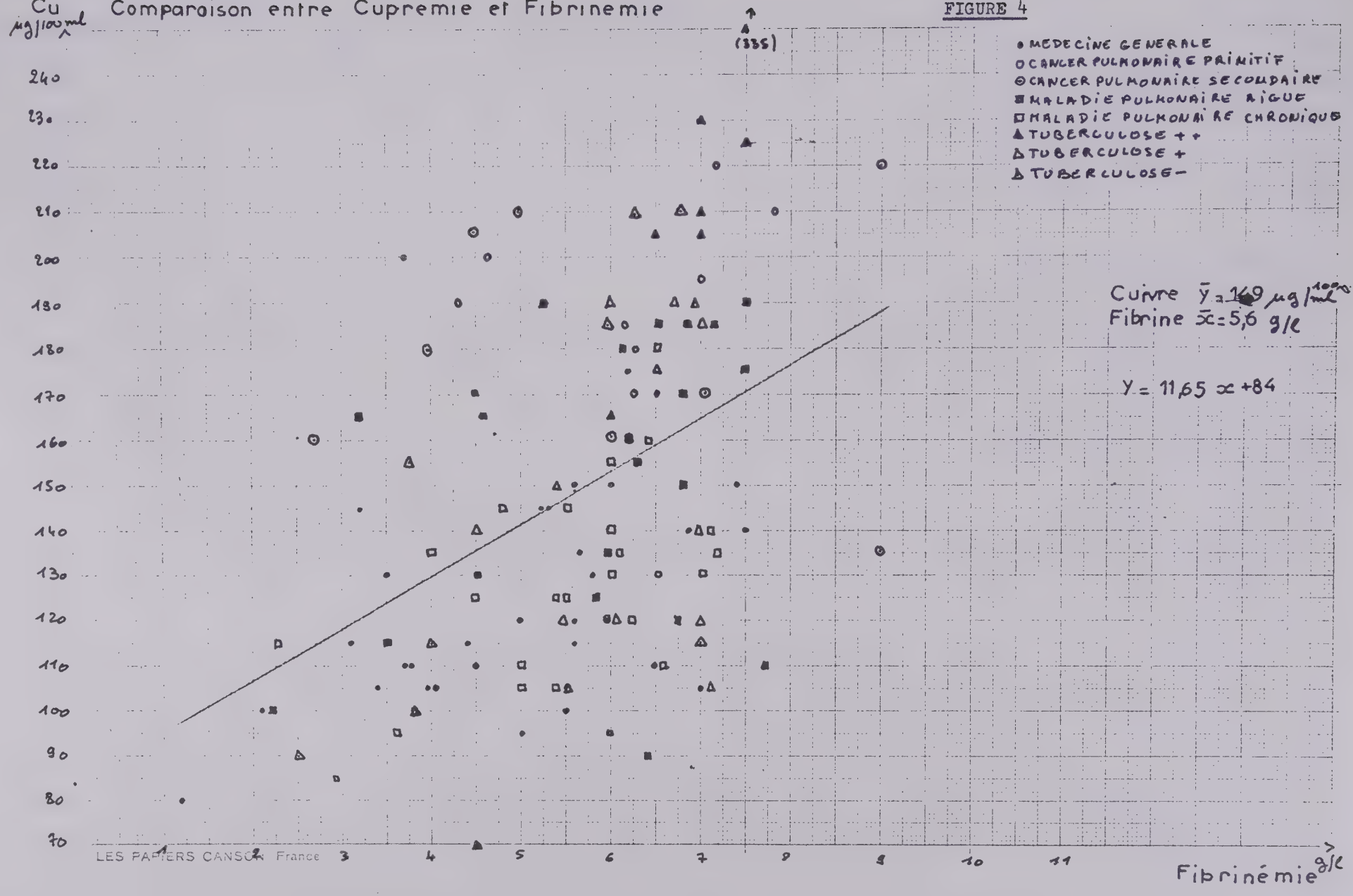

Comparaison entre Cuprémie et Alpha$_2$ - Globulines
$Cu_{\mu g/ml}$
(335)
• MEDECINE GENERALE
○ CANCER PULMONAIRE PRIMITIF
● CANCER PULMONAIRE SECONDAIRE
■ MALADIE PULMONAIRE AIGUE
□ MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE
▲ TUBERCULOSE ++
△ TUBERCULOSE +
▲ TUBERCULOSE −
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
α_2 g/l
Cuivre $\bar{y}$=149 µg/ml
α_2 $\bar{x}$=6,2 g/l
y = 11,19 x +79,2
LES FAMEURS CANSON France

FIGURE 3



LES PARISIENS CANSI France

FIGURE 4



LES PAPIERS CANSON France

FIGURE 5

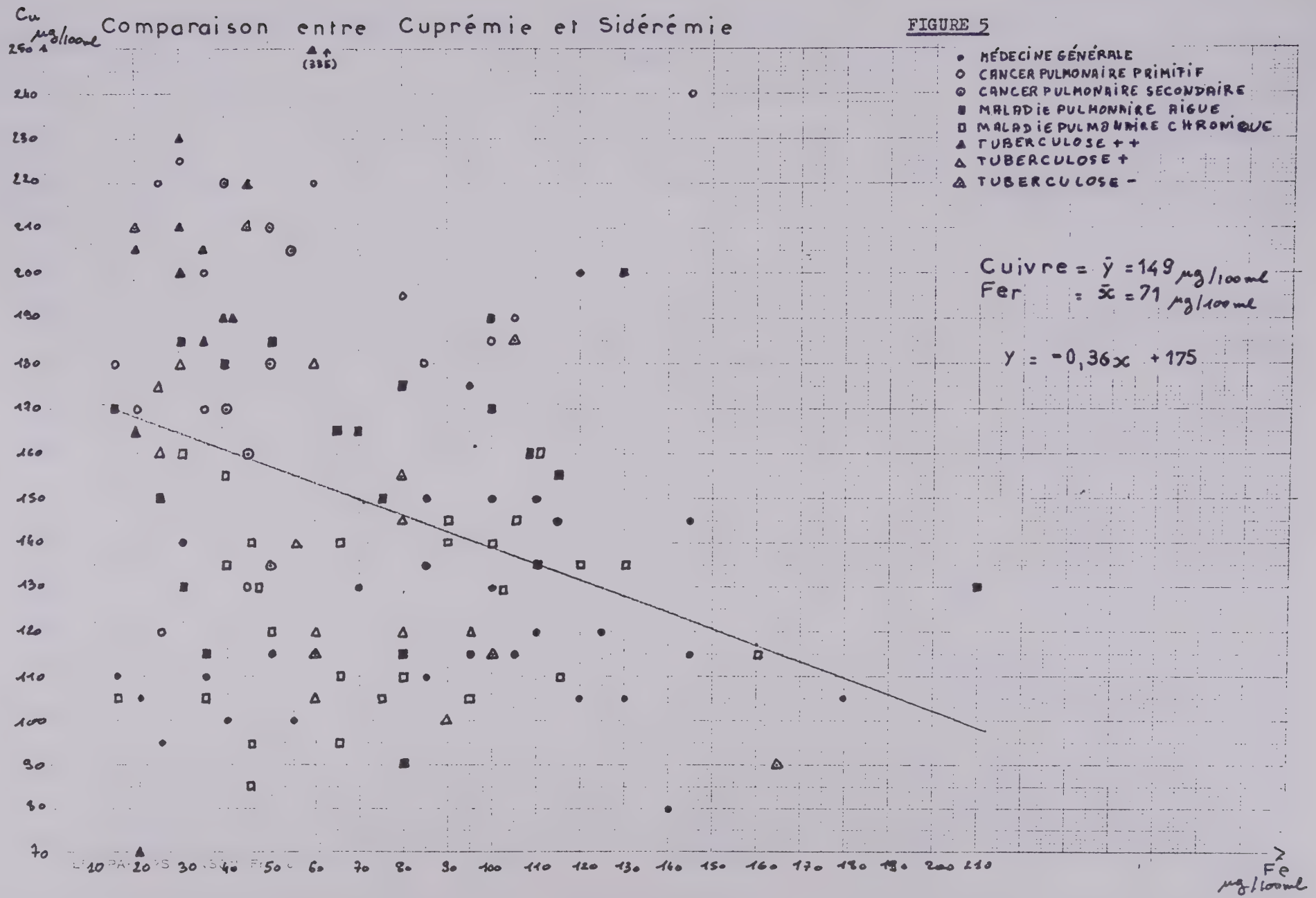

Comparaison entre Cuprémie et Sidérémie
Cu µg/100ml
(335)
MÉDECINE GÉNÉRALE
CANCER PULMONAIRE PRIMITIF
CANCER PULMONAIRE SECONDAIRE
MALADIE PULMONAIRE AIGUE
MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE
TUBERCULOSE ++
TUBERCULOSE +
TUBERCULOSE -
Cuivre = ȳ = 149 µg/100ml
Fer = x̄ = 71 µg/100ml
y = -0,36x + 175
Fe µg/100ml

FIGURE 6

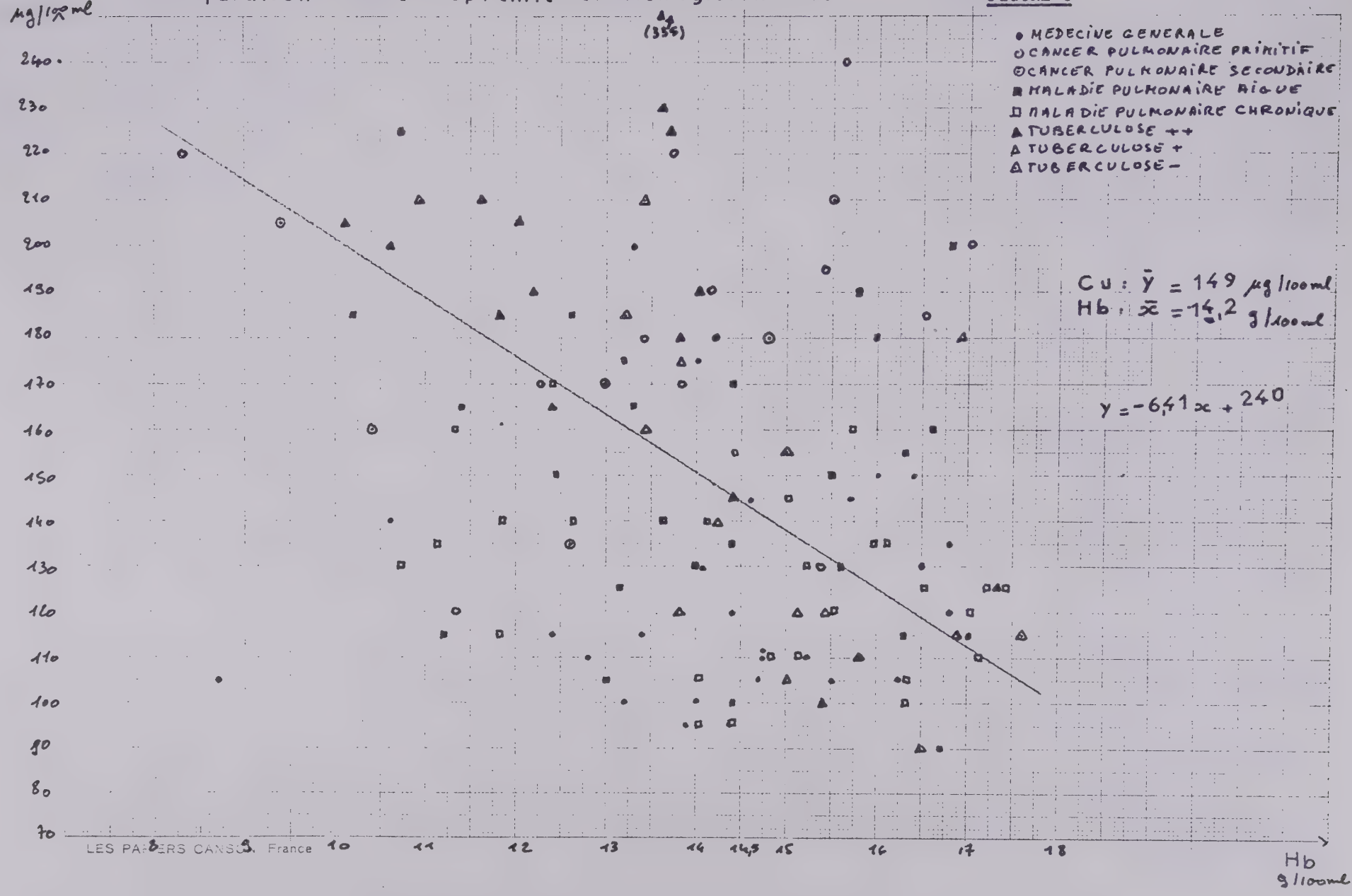
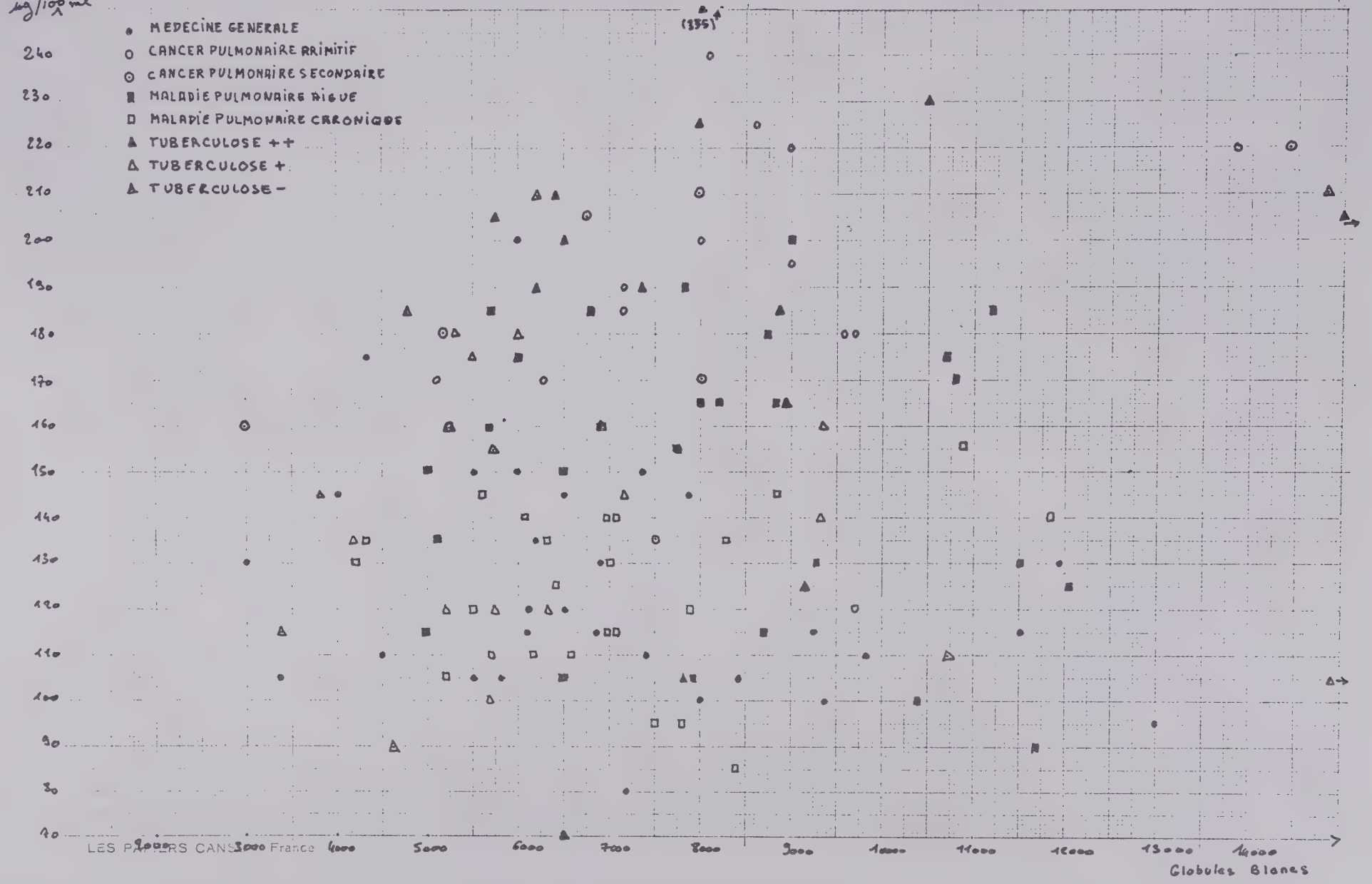

Cu
µg/100 ml
Comparaison entre Cuprémie et Hémoglobinémie
(35 ♀)
• MEDECINE GENERALE
○ CANCER PULMONAIRE PRIMITIF
⊙ CANCER PULMONAIRE SECONDAIRE
■ MALADIE PULMONAIRE AIGUE
□ MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE
▲ TUBERCULOSE ++
△ TUBERCULOSE +
△ TUBERCULOSE −
Cu : ȳ = 149 µg/100ml
Hb : x̄ = 14,2 g/100ml
y = −6,41 x + 240
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
8
9
10
11
12
13
14
14,5
15
16
17
18
Hb
g/100ml
LES PAPIERS CANSON France

FIGURE 7



LES PAPIERS CANSEL France

D I S C U S S I O N

Dans ce chapitre nous avons simplement voulu confronter notre étude aux travaux les plus récents et les plus marquants. La plupart des recherches qui ont été faites, tant en France qu'à l'étranger, concernent essentiellement les cancers et les tuberculoses pulmonaires ; les autres maladies pulmonaires n'ayant été que peu étudiées.

I - CUPREMIE ET CANCERS

Toutes les recherches faites aboutissent au même résultat : la découverte d'une hypercuprémie. Les valeurs trouvées sont cependant assez variables d'un travail à l'autre, surtout en raison des échantillons choisis, peu du dosage lui-même car les valeurs normales du groupe témoin sont à peu près identiques, sauf pour TANI (40) qui la situe à I22 µg % ± I9,7.

Si KEIDERLING (2I) à propos de 9 cas de cancers pulmonaires primitifs et secondaires, trouve une cuprémie comparable à la nôtre, PALUKIEWICZ (26) au sujet de 30 cas, WILJASALO (43) pour 30 néoplasies pulmonaires, et PIRRIE (27) (9 cas) situent leur taux moyen au-dessus du nôtre respectivement à 2I9 µg % ± 69, I92 µg % ± 37, 239 µg.

TANI et collaborateurs (40) dans une étude faite en I972 ont dosé le cuivre sérique chez 43 cancéreux bronchiques, les classant, non histologiquement, mais par importance de la taille de l'opacité radiologique.

Ils constatent une augmentation de la cuprémie croissant du plus petit diamètre de la tumeur ($<3,5$ cm) jusqu'au plus grand (>6 cm). Ils notent par ailleurs que la V.S. présente un comportement similaire, et que le fer sérique, à un moindre degré l'hémoglobine, vont en sens inverse. Une corrélation positive entre cuivre et V.S., négative entre fer et hémoglobine, est démontrée comparable à nos résultats. Nous étudierons plus loin les relations cuivre-fer, mais pour cet auteur, ainsi quepour d'autres, l'hypercuprémie des cancers serait d'autant plus importante que la maladie est plus évoluée. D'ailleurs certains comme PALUKIEWICZ (26) ou SEMCZUK (35) n'hésitent pas à trouver à la cuprémie associée à la sidérémie une valeur pronostique : une augmentation très importante de la première avec baisse de la seconde étant pour eux un facteur défavorable.

Nous ne nous permettrons pas de porter un tel jugement à propos de notre série, notre nombre de cancéreux étant trop faible. Pour BARIETY et GADJUS (I) qui ont étudié 23 cas de cancers bronchiques, l'association hypercuprémie-hyposidérémie semblait n'avoir qu'un intérêt sans doute limité, mais non négligeable pour le diagnostic de cancer (4/5 de leurs cas présentant cette particularité biochimique), mais non pronostique.

Cependant il est permis de penser que des études faites à grande échelle dans les cancers pulmonaires permettraient de répondre à la question "Pronostic ?". HRGOVICK (I9) en I973 dans un travail portant sur 7 ans à propos de 200 lymphomes malins, a pu

conclure que la cuprémie serait une indication à la fois de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement.

II - CUPREMIE ET TUBERCULOSES

La plupart des auteurs constatent, comme nous, que l'hypercuprémie est, de quelque manière que ce soit, l'expression d'une réaction aiguë et qu'elle semble donner une indication sur l'évolutivité du processus tuberculeux.

Pour KALNAI (20) qui a étudié la cuprémie et la sidérémie chez 92 tuberculeux, l'augmentation du cuivre sérique serait proportionnelle à l'extension du processus inflammatoire, ce que nous notons. Les tuberculoses séquellaires, non évolutives, ayant une cuprémie voisine de la normale, constatation que nous faisons dans notre étude chez les malades étant hospitalisés pour bilan respiratoire d'une ancienne tuberculose.

Des résultats semblables sont trouvés par BRENDSTRUP (6) les tuberculoses évolutives ayant une cuprémie significativement plus élevée (I63 µg %) que les inactives (I44 µg %) ; une hyposidérémie inférieure à 40 µg % est mentionnée dans 8 tuberculoses sévères sur IO étudiées. Ce déséquilibre cupro-sidérémique noté par TURPIN (42) en I953, par BERNIKOWA et MOLOTOV (3) en I973, semble pour BARIETY (I) beaucoup moins net que dans les cancers bronchiques : il ne le retrouve que dans I7,3 % des 23 tuberculoses

pulmonaires étudiées : elles étaient confirmées bactériologiquement et radiologiquement étendues semblant correspondre aux "tuberculoses (++) " de notre travail. Nous n'avons pas trouvé d'explication valable pour justifier la différence entre leurs résultats et les nôtres : présence de fièvre (29), raison ethnique... peut-être...?

Les autres paramètres inflammatoires tels V.S., alpha$_2$-globulines, fibrine, semblent correspondre pour KUNTZ (22), au même titre que la cuprémie, au degré d'évolutivité de la tuberculose, mais aucune corrélation n'a été faite entre ces différents paramètres.

Enfin ELO et collaborateurs (I2) ont étudié l'évolution des variations de la cuprémie avant et pendant un traitement associant une triple antibiothérapie antituberculeuse. Il apparait que la cuprémie diminue rapidement dans les tuberculoses où elle était relativement peu élevée, mais qu'elle resterait plusieurs mois presque à son niveau dans les cas où elle était très élevée au départ ; aucune conclusion n'est tirée de cette étude par son auteur.

Il semble donc en accord avec nos résultats que la cuprémie soit un excellent reflet du degré d'évolutivité de la maladie tuberculeuse.

III - CUIVRE ET MALADIES PULMONAIRES AUTRES QUE CANCERS ET TUBERCULOSES

Nos dosages ont montré qu'il existe une cuprémie plus importante dans les affections pulmonaires "aiguës" que "chroniques" marquant, nous le pensons, un degré d'inflammation supérieure. Peu de chercheurs ont étudié cette classe de maladies. Si SEMAN' KIVIL (34) admet que le cuivre sérique augmente parallèlement à la gravité de la bronchite chronique, SINHA et collaborateurs (36) trouvent des valeurs comparables tant dans les bronchites (sans préciser si elles sont aiguës ou chroniques) que dans les pneumonies et les asthmes (sans donner d'explication sur l'état du malade au moment du dosage), les valeurs étant entre I52 µg % et I64 µg %.
Une étude faite précédemment par GORSKI (I5) mettait en valeur une hypercuprémie dans les asthmes, peu de précisions sont données sur l'état d'évolutivité de la maladie obstructive.

Une étude faite par DE SALVIA (II) sur la cuprémie des silicotiques montre que malgré l'éloignement du risque, le cuivre sérique serait normal dans les formes confluentes de silicose, mais élevé dans les formes radiologiques p, m, n_1. Il conclut que le cuivre serait nécessaire au mécanisme d'oxydation pour la synthèse et la polymérisation du collagène aboutissant, comme dans les cancers, à un processus évolutif constructif.

IV - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERCUPREMIE

Nous souhaiterions conclure ce chapitre en essayant de déterminer à la lumière des différents travaux consultés, la ou les raisons plus ou moins hypothétiques de l'hypercuprémie et de ses liaisons avec d'autres paramètres paramédicaux au cours des affections aiguës.

La plupart des auteurs notent que l'hypercuprémie est la conséquence d'une augmentation de la céruléoplasmine circulante. Nous avons d'ailleurs trouvé une corrélation très hautement significative entre cuprémie et alpha$_2$-globulinémie, la céruléoplasmine étant un des facteurs constitutifs des alpha$_2$-globulines. MORCHA (25) met aussi en évidence une haute liaison entre cuprémie et V.S., fibrinémie, alpha$_2$-globulinémie.

La stimulation du système réticulo-endothélial par l'agression entrainerait une augmentation du taux circulant de céruléoplasmine : le cuivre lié à cette globuline participant à un rôle de défense immunologique avant que n'apparaissent les anticorps spécifiques. Ces faits n'ont été ni confirmés ni infirmés depuis l'école de HEILMEYER (I7),la cuprémie étant le reflet du degré d'irritabilité du système réticulo-endothélial.

Quant au déséquilibre cupro-sidérémique, aucune explication définitive n'a été apportée bien que cela ait été observé dès I932 par LOCK (24). Il semble selon WOHLER et ARDEN (44) que le fer

comme le cuivre soient étroitement liés à un mécanisme de défense ; plusieurs expérimentations semblent confirmer cette hypothèse :

. création d'une hypercuprémie avec hyposidérémie lors de l'administration de substances pyrogènes (I7).

. présence en quantité des deux métaux au cours des processus malins ou infectieux dans les cellules réticulo-endothéliales (I7) (40).

La cuprémie et ses variations restent encore pleines de mystères nécessitant de nombreuses études.

C O N C L U S I O N S

Les résultats que nous présentons, confirment l'intérêt de la détermination de la cuprémie dans les affections broncho-pulmonaires. Une élévation importante du cuivre sérique est un argument supplémentaire dans l'établissement du diagnostic de cancer ou de tuberculose pulmonaire sévère.

Il semble admis par de nombreux auteurs, et notre travail le confirme, qu'une élévation importante dela cuprémie signe un état évolutif de ces lésions.

Nous avons pu mettre statistiquement en évidence un certain nombre de liaisons entre les variations de la cuprémie et celles d'autres paramètres sanguins. Parmi celles-ci il faut retenir la fréquence de l'hypercuprémie associée à une hyposidérémie dans les cancers et les tuberculoses graves.

S'il apparait que l'hypercuprémie marque un certain degré d'évolutivité de ces lésions, elle a été perçue par plusieurs auteurs comme élément pronostic.

Le nombre de cas limité de cette étude ne nous permet pas de conclure sur cepoint ; cependant, grâce à la simplicité du dosage automatisé tel que nous le décrivons, une étude plus vaste en cours nous permettra de mieux appréhender l'intérêt de la détermination de la cuprémie en pathologie respiratoire.

B I B L I O G R A P H I E

I - BARIETY, M. et GADJOS, A.
Etude de la sidérémie et de la cuprémie au cours des cancers et particulièrement des cancers bronchiques.
Presse médicale ; I964 ; 72 ; 3259-326I

2 - BELANGER, L.
Etude du taux de céruléoplasmine de la naissance à l'âge adulte.
Annales de Pédiatrie ; I972 ; I9 ; 62I-629

3 - BERNIKOWA, E. and MOLOTOV.
Iron and copper in the blood of patients with pulmonary tuberculosis
Problemy Tuberculosis ; I973 ; 5I ; 48-50

4 - BOHUON Cl.
Microdosage du cuivre sérique.
Ann. Biol. Clin. XVI ; 73 ; 77 ; I958

5 - BOUTOROFF, N.
Etude des variations physiologiques de la cuprémie et de leurs applications en clinique humaine
Thèse Med. Paris - I957

6 - BRENDSTRUP.
Serum copper, serum iron and total iron-binding capacity of serum in acute and chronic infections.
Acta Medica Scandinavia ; I953 ; I45 ; 3I5-325

7 - BROMAN, L.
The function of ceruleoplasmin ; a moot question.
Molecular basis of some aspects of mental activity,
O. WALAAS (edit.); Vol. 2;I3I-I50 ; Academic Press I967

8 - BURNICHON, J.
Technique non publiée.

9 - BURNICHON, J. et PRE, J.
Détermination automatique directe en flux continu de la sidérémie et de la capacité lente de fixation
Feuillets de biologie ; I974 ; I5 ; 45-56

I0 - CARTWRIGHT, G.E. and WINTROBE, M.M.
Copper, metabolism in normal subjects.
American Journal Clinical Nutrition ; I964 ; I4 ; 224-237

II - DE SALVIA, F. and coll.
Cupremia and ceruloplasmin in silicotic patients.
Folia Medica ; I969 ; 52 ; 450-458

I2 - ELO, R. and Coll.
Serum iron, copper, magnesium and zinc concentration in chronic pulmonary tuberculosis during chemotherapy with capreomycin, ethambutol, rifampicin combinations.
Scandinavia Journal Respiratory Disease ; I970 ; 5I ; 249-255

I3 - EVANS and WIEDERANDERS.
Effect of hormons on ceruloplasmin and copper concentration in the plasma of the rat.
American Journal of Physiology ; I968 ; 2I4 ; II52-II54

I4 - FOULHOUX, P.
La céruléoplasmine ; intérêt actuel en biologie et en pathologie.
Produits et Problèmes pharmaceutiques ; I972 ; I73-I90

I5 - GORSKI and PRZEZDZIAK.
Serum iron and serum copper in asthma patients.
Allergie und Asthma ; I966 ; I2 ; I26

I6 - HAWKE, W.M. and HOLMES, T.H.
Unpublished observations ; I964

I7 - HEILMEYER, L.; KEIDERLING, W ; STUBE, G.
Kupfer und eisen als Körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedentung beim Krankheitsgeschehen.
Gustav FISHER, Ed. ; Jena I94I

I8 - HOLMBERG, C.G. and LAURELL, C.B.
Isolation of the copper-containing protein and a description of some of its properties.
Acta chemical Scandinavia ; I948 ; 2 ; 550-556

I9 - HRGOVIC.
Serum copper observation in patients with malignant lymphoma.
Cancer ; I973 ; 32 ; I5I2-I524

20 - KALNAI, E.H., HEVER.
Untersuchungen des Serum-Eisen und Kupfer spiegels bei Lungen tuberkulose.
Beitr. Klin. Tuberk. ; I968 ; I37 ; I9-29

2I - KEIDERLING, W., SCHARPF, N.
Uber die klinische Bedeutung der Serumkupfer und Serumeisenbestimmung bei neoplastischen Krankheitzuständen.
München Medi. Wochenschrift ; I953 ; 95 ; 437

22 - KUNTZ, E.
Biochemical methods for determination of the degree of activity of pulmonary tuberculosis.
Scandinavia Journal of Respiratory Disease ; Suppl. I968 ;65;207

23 - LAHEY, M.E. ; GUBLER, C.J.; CHASE, M.S. ; CARTWRIGHT, G.E. and WINTROBE, M.M.
Studies on copper metabolism. VII. Blood copper in pregnancy and various pathological states.
Journal Clinical Investigation ; I953 ; 32 ; 329-339

24 - LOCK ; ROSBACH, D.O.
The copper and non hemoglobin iron content of blood serum in disease.
Journal clinical Investigation ; I932 ; II ; 527-533

25 - MORCHA.
The value of ceruloplasmin determination in diagnosing the activity of the tuberculosis process.
Problemy Tuberkulosis ; I97I ; 49 ; 4I-45

26 - PALUKIEWICZ.
Blood serum level of copper in neoplasms of the respiratory tract.
Gruzlica. I969 ; 37 ; 45I-455

27 - PIRRIE, R.
Serum copper and its relationship to the serum iron in patient with neoplasic disease.
Journal clin. Path. ; I952 ; 5 ; I90

28 - PORTER.
Principles of chemistry
Barues ; New-York 20th ed. I868

29 - RUMOWSKI, J.
Serum iron and copper levels in various febrile diseases.
Polish Medical Journal ; I972 ; II ; I386-I392

30 - SASS-KORTSAK, A.
Copper Metabolism
Adv. Clin. Chem. ; I965 ; 8 ; I - 67

3I - SCHEINBERG, I.H. and STERNLIEB, I.
Copper Metabolism
Pharmacol. Rev. ; I960 ; I2 ; 355-380

32 - SCHENKER, J.G., and coll.
Serum copper and zinc levels in patients taking oral contraceptives.
Fertility and sterility ; I97I ; 22 ; 229-234

33 - SCHWARTZ, D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Ed. Flammarion ; I963

34 - SEMAN'KIVIL.
Blood copper, zinc, iron, cobalt levels in "dust bronchitis" and pneumoconiosis.
Vrachebnoc Dela ; I97I ; 3 ; I33-I34

35 - SEMCZUK, B. and Coll.
Serum copper level in patients with laryngeal carcinoma.
Otolaryngologia Polska ; I973 ; 27 ; I7 + 23

36 - SINHA, S.N., and Coll.
Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions.
American Journal of Pathology ; I970 ; 54 ; 570-577

37 - SZELIGA, J.
The iron copper index in various pathological conditions in children
Polski Tygodnik lekarski ; I973 ; 28 ; I20-I23

38 - TAILLANDIER, M.C.
Contribution à l'étude biochimique du cuivre. Intérêt de son dosage en clinique humaine.
Thèse Médecine Paris ; I96I ; N° 727

39 - TANI, P.
Infectious anemia caused by pulmonary tuberculosis.
Scandinavia Journal of Respiratory disease ; suppL I970 ; 72 ; 84-92

40 - TANI, P. and Coll.
Serum iron, copper and iron-binding capacity in bronchogenic pulmonary carcinoma
Scandinavia Journal of respiratory disease ; suppl. I972 ; 80 ; I2I-I28.

4I - TIPTON, I.H., and COOK, M.J.
Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the United States.
Health Phys. ; I963 ; 9 ; I03-I45

42 - TURPIN R. ; SCHMITT-JUBEAU H., JEROME H.
Etude de la cuprémie au cours de diverses endocrinopathies infantiles
C.R. semaine des hôpitaux de Paris ; I953 ; 45 ; 2289-2308

43 - WILJASALO and HAIKONEN.
Blood plasma copper in pulmonary cancer and in chronic pulmonary infection.
Annales medicinae internae fenniae ; I966 ; 55 ; I07

44 - WOHLER, F., ARDEN, S.
Uber den Kupfergehalt menschlicher Organe bei verschiedenen Krankheitszuständen.
Klin. Wochenschr. I963 ; 4I ; 509

45 - ZAK B., RESSLER N.
Serum copper and iron on a single sample.
Clin. Chem. ; 4 ; 43-48 ; I958

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Christian SORS

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine XAVIER BICHAT :

Professeur J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer

le Président de l'Université PARIS VII :

Michel ALLIOT